Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Freiburg i.B.

Kohlehydratstoffwechsel und Gravidität

(Zugleich ein Beitrag zur Frage des extrainsulären Diabetes)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
einer hohen medizinischen Fakultät
an der Universität zu Freiburg

Vorgelegt von

ERICH DIEHL

aus Biebesheim

Freiburg 1934

Gedruckt in der Druckerei Hermann Meister, Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Kapfhammer Referent: Prof. Dr. Thannhauser

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. B.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels während der Gravidität liegen bereits eine größere Reihe von Untersuchungen vor. Aber erst die methodischen Vereinfachungen der Blutzuckerbestimmung und die Einführung des Insulins ermöglichten eine gewisse Differenzierung der während der Schwangerschaft auftretenden Glycosurieformen. Systematische Blutzuckerbestimmungen und Zuckerbelastungen bei Schwangeren ergaben eine Labilität des Blutzuckerspiegels und eine Neigung zu unterschwelligen alimentären Glycosurien. In einem nicht geringen Prozentsatz Gravider fand sich ferner eine harmlose, konstante Zuckerausscheidung bei oft erniedrigtem Blutzuckerspiegel, die alle Zeichen des sogenannten „renalen" Diabetes aufwies: Unabhängigkeit der Glycosurie von der Kohlehydrateinfuhr, Insulinresistenz und normaler Verlauf der Blutzuckerkurve nach Dextrosebelastung. Diese harmlose Zuckerausscheidung, die zunächst als Schwangerschaftsdiabetes oder später besser als Schwangerschaftsglycosurie bezeichnet wurde, verschwand nach Beendigung der Gravidität ohne besondere Behandlung; sie bedeutete in den meisten Fällen für den Verlauf der Gravidität keine Komplikation. Porges, Novak und Strisower haben wohl als erste die gemeinsame Symptomatologie des „Nierendiabetes" und der Schwangerschaftsglycosurie aufgezeigt. Beide Formen der Zuckerausscheidung sollen durch Störungen im Nierengewebe selbst bedingt sein. Umber und Rosenberg dagegen zählen die Schwangerschaftsglycosurie den extrainsulären Reizglycosurien zu, die auf dem Wege über den Sympathicus durch eine vermehrte Glycopoese der Leber hervorgerufen seien, wobei vielleicht endokrine Ursachen (Hypophyse, Ovarien, Nebennieren) eine Rolle spielten. In neuerer Zeit hat dann Thannhauser die endokrinen Einflüsse bei der Entstehung der Schwangerschaftsglycosurie noch schärfer umrissen, indem er eine primär von der Hypophyse ausgehende und über Schilddrüse, Ovar und Adrenalsystem weiterwirkende Störung für möglich hält. Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung der Schwangerschaftsglycosurie hat Löhr unlängst erneut betont.

Als besondere Erscheinung der Schwangerschaftsglycosurie möchten wir die Neigung zur Acetonurie bezw. Acetonaemie hervorheben, die wir bei den anderen Formen des extrainsulären Diabetes nur selten in solchem Maße finden. Haben wir im schwangeren Organismus an sich schon eine Neigung zur „Azidose", so ist diese in einem großen Prozentsatz der Fälle von Schwangerschaftsglycosurie besonders ausgeprägt. Schon Porges und Nowak sehen die Ursache hierfür in einer gestörten Leberfunktion: die Leber des graviden Organismus ist häufig auffallend glycogenarm. Klinische und pathologisch-histologische Untersuchungen über die Veränderungen der Schwangerschaftsleber gehen bereits auf Hofbauer zurück.

Wichtig bleibt zunächst die Feststellung, daß man mit einer verfeinerten Diagnostik im allgemeinen die harmlose Schwanger-

schaftsglycosurie von einer echten diabetischen, durch eine Gravidität komplizierten Störung abgrenzen kann. Ob sich diese Differenzierung in jedem Fall unbedingt sicher durchführen läßt, soll später erörtert werden.

Ueber den Einfluß der Gravidität auf die Entwicklung bezw. den Verlauf eines Diabetes mellitus gibt es nicht allzu viele Beobachtungen, weil wegen der herabgesetzten Empfängnisfähigkeit diabetischer Frauen die Zahl der zur Untersuchung gelangenden Fälle an sich schon nicht groß ist. Tatsache scheint zu sein, daß diabetische Frauen ohne wesentliche Schädigung ihrer Stoffwechsellage eine Schwangerschaft zu Ende bringen können (Lublin, Umber und Rosenberg u. a.). Eine Sonderstellung nehmen zwei Mitteilungen von Holzbach ein: er sah bei mehreren Fällen von Diabetes in den letzten Schwangerschaftsmonaten eine ausgesprochene Besserung der Stoffwechsellage, die nach der Geburt von einer erneuten Verschlechterung abgelöst wurde. In Anlehnung an Umber und Rosenberg glaubt er, daß das Pankreas des reifenden Föten vikariierend den mütterlichen Organismus versorge, zumal da der insuläre Apparat schon frühzeitig und vor der Ausbildung des exkretorischen Parenchyms im Föten zur Entwicklung gelange. Im Gegensatz dazu stehen weit zahlreichere klinische Beobachtungen, die den oft deletären Einfluß der Gravidität auf einen Diabetes veranschaulichen (Hirschfeld, Lublin, Lauter und Hiller, vor allem Umber und Rosenberg). Und zwar handelt es sich um Fälle, bei denen sich das Koma gerade am Ende der Schwangerschaft bei lebendem Kinde oft in wenigen Tagen entwickelte. — Hierzu liefert eine eigene Beobachtung einen interessanten Beitrag:

Fall F. 30 Jahre, Hausfrau.

Vorgeschichte: Keine hereditären Erkrankungen. Pat. selbst war nie ernstlich krank. Vor drei Jahren eine Frühgeburt. Pat. steht im 7. Monat einer neuen Schwangerschaft, deren Verlauf schon mehrere Wochen vor der Aufnahme in die med. Klinik durch die Frauenklinik kontrolliert wurde. Wenige Tage vor der Aufnahme in die med. Klinik wurde erstmalig in der Frauenklinik Zucker im Harn festgestellt. Pat. fühlte sich in der letzten Zeit nicht wohl, bekam manchmal leichte Ohnmachtsanfälle und litt unter Erbrechen. Plötzliche Verschlechterung des Zustandes. Im Harn große Zuckermengen und reichlich Acetonkörper. Deshalb Aufnahme in die med. Klinik am 9. 5.

Befund: Schlank gewachsene Frau in mittlerem Ernährungszustand. Zarte durchscheinende Haut, gut durchblutet. Leichte Oedeme der Füße. Keine Drüsenschwellungen, Temperatur nicht erhöht. Schilddrüse nicht vergrößert. Pat. ist leicht somnolent, antwortet nur auf mehrmaliges Wiederholen von Fragen.

Thoraxorgane o. B. Puls sehr frequent und leicht unterdrückbar. R R 100/70. Blutbild: abgesehen von geringer Linksverschiebung normal. Verdauungsorgane: Zunge belegt, Atem riecht stark nach Aceton. — Die Palpation des Leibes ergibt einen Uterusstand entsprechend einer Gravidität im 7. Monat. Kindliche Herztöne hörbar. Bauchorgane sonst o. B.

Urin: Alb. ++, Sach. 3,2 %, Aceton +, Acet.-Es. ++, Ubg. i. K. neg. Im Sediment vereinzelte hyaline Zylinder und Leukozyten. Reflexstatus o. B.

Blutzucker 475 mg %.

Ueber den weiteren Verlauf der Erkrankung ist folgendes zu berichten: Pat. wurde in den ersten Tagen des Klinikaufenthalts mit großen Dosen Insulin und Traubenzucker-Tropfeinläufen behandelt (am ersten Tag 200 EH Insulin). Trotzdem sanken die Blutzuckerwerte nicht unter 360 mg %. Daneben energische Kreislauftherapie mit Strophantin und mehrfachen Koffeininjektionen. Bei Besserung der Stoffwechsellage blieb wegen der Kreislaufschwäche der Zustand in den folgenden drei Tagen außerordentlich ernst. Dann allmähliche Besserung des Allgemeinzustandes, sodaß etwa acht Tage nach der Klinikaufnahme daran gedacht werden konnte, die Pat. bei einer bestimmten Diät mit Insulin einzustellen. Die Herztöne des Kindes, die bei der Aufnahme am 9. 5. noch hörbar waren, konnten bei einer Untersuchung etwa drei Tage später nicht mehr sicher festgestellt werden. Am 18. 5. ergab sich über die Stoffwechsellage folgendes Bild: bei einer Diät, bestehend aus 78 gr Eiweiß, 83 gr Fett und 99 gr Kohlehydraten war Pat. mit 60 EH. Insulin zucker- und säurefrei. Blutzucker 120 mg %. — In den folgenden Tagen konnte die Insulindosis bei gleichbleibender Diät weiter reduziert werden (bis auf 40 EH.). Mit dieser Einstellung Verlegung der Pat. am 30. 5. in die Frauenklinik, wo am 21. 6. die Spontangeburt des toten Kindes erfolgte. Nach der Geburt erholte sich die Pat. schnell. Sie blieb in den folgenden Monaten unter dauernder ambulanter Kontrolle der med. Klinik. Bei der Untersuchung am 21. 1. 32 ergab die Untersuchung des Blutzuckers einen Wert von 166 mg %, Kohlehydrattoleranz 120 gr Brot bei 15 EH. Insulin. Harn frei von Zucker und Säuren. Am 23. 2. 32 Blutzucker 122 mg %, gleiche Diät wie vorher bei 10 EH. Insulin. Am 26. 4. 32 Blutzucker 138 mg %, KH.-Toleranz 70 gr Brot ohne Insulin. Nach Steigerung der Zulage auf 100 gr Brot Anstieg des Blutzuckers auf 180 mg % im Juli desselben Jahres. Wieder geringe Mengen Aceton im Harn, daher erneute Insulintherapie von 10 EH. täglich.

Bei einer epikritischen Betrachtung handelt es sich bei dem von uns mitgeteilten Fall um eine schwere diabetische Störung, die sich in kurzer Zeit bei vorgeschrittener Schwangerschaft entwickelte und die wegen der bedrohlichen Kreislauferscheinungen zu den vom Internisten besonders gefürchteten Koma-Formen zählt. Nach den vorliegenden Erfahrungen gibt es leider noch kein sicheres prognostisches Kriterium, das uns bei Beginn einer Gravidität den weiteren Verlauf eines Diabetes mellitus aufzeigen kann. In den meisten Fällen scheint die Schwangerschaft für den Diabetes eine nicht zu unterschätzende Komplizierung zu bedeuten.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die harmlose Schwangerschaftsglykosurie und der meist ungünstige Verlauf des echten Diabetes während der Gravidität durch ein gemeinsames ätiologisches Moment bedingt sind, oder ob es sich um zwei völlig getrennte Veränderungen im KH.-Stoffwechsel handelt. Hier gibt uns die Klinik

gewisse Hinweise. So berichten Umber und Rosenberg, von denen wohl die besten und gründlichsten Untersuchungen auf diesem Gebiet stammen, von einigen Fällen, bei denen sich eine zuerst als Schwangerschaftsglycosurie erscheinende Zuckerausscheidung in eine schwere echte diabetische Störung verwandelte. Auch konnten sie Frauen während wiederholter Graviditäten beobachten, bei denen zuerst eine harmlose Glycosurie und bei späteren Schwangerschaften ein immer deutlicher werdender echter Diabetes gefunden wurde. Die Beurteilung der Beziehungen zwischen Schwangerschaftsglycosurie und echtem Diabetes wird damit zum Teilproblem der von Löhr erneut behandelten Frage, ob die extrainsulär bedingten Glycosurieformen mit dem Pankreasdiabetes ätiologisch verknüpft sein können. Diese Frage wurde von Löhr bejaht, indem er als Ursache für die extrainsulären renalen Glycosurien eine primäre Dysfunktion der Hypophyse vermutete, die dann sekundär weitere Gleichgewichtsstörungen in dem den KH.-Stoffwechsel überwachenden Hormonsystem auslöst. Mit diesem Erklärungsversuch sollten auf theoretischem Wege die lang bekannten klinischen Tatsachen verständlich gemacht werden, daß extrainsulärer und Pankreasdiabetes nicht nur hinsichtlich der Heredität miteinander verwandt sind, sondern daß in manchen Fällen der extrainsulären Form bei längerer Beobachtung echte pankreasdiabetische Symptome auftreten. Bei der Suche nach einem gemeinsamen ätiologischen Moment für die Entstehung der Schwangerschaftsglycosurie und die Beeinflussung einer diabetischen Störung durch eine Gravidität können ganz ähnliche Gesichtspunkte gelten. Wir dürfen uns bei der Begründung dieser Zusammenhänge auf gewisse Tatsachen stützen, die uns in nachweisbaren Veränderungen des Hormonspiegels während der Gravidität gegeben sind. Unter diesen gewinnt die Hypophysenfunktion in der Gravidität besondere Bedeutung. Wie schon vorher erwähnt, haben Umber und Rosenberg und von späteren Autoren besonders Thannhauser den Einfluß der Hypophyse auf die Entstehung von Störungen des Kohlehydratstoffwechsels in der Gravidität unterstrichen.

Daß tatsächlich in der Schwangerschaft unter der Wirkung einer veränderten Hypophysenfunktion, und zwar auf dem Wege über die Schilddrüse, mehr oder weniger schwere Störungen im Kohlehydratstoffwechsel entstehen können, möge folgende eigene Beobachtung zeigen:

Fall Schl. 31 Jahre, Hausfrau.

Vorgeschichte: Familie ohne belastende Krankheiten. Als Kind und in jungen Jahren nie ernstlich krank gewesen. Während der ersten Schwangerschaft vor sieben Jahren bemerkte Pat. ein Dickerwerden des Halses, der nach der Geburt wieder seinen normalen Umfang annahm. Bei der zweiten Schwangerschaft vor zwei Jahren trat wieder ein Anschwellen des Halses ein, das aber nach der Geburt weiter bestehen blieb. Seit dieser Zeit fühlt sich Pat. nicht mehr recht leistungsfähig. Auffallende Störung des Allgemeinbefindens seit etwa 3/4 Jahren. Rapide Gewichtsab-

nahme, dauerndes Gefühl der Müdigkeit, häufiges Herzklopfen sowohl nach Anstrengung wie in Ruhe, starkes Schwitzen, heftigster Durst. Der Umgebung der Frau fiel bereits vor einem Jahr auf, daß die Augen in zunehmendem Maße hervortraten. In dieser Zeit der Verschlechterung ergraute die Pat. sehr schnell und verlor sehr viel Haare. Fast vollkommenes Verschwinden der Achselbehaarung, Abnahme der Geschlechtsbehaarung. Verlust fast sämtlicher Zähne, die, ohne schlecht zu werden, ohne Schmerzen abbrachen. Starkes Zittern der Hände. Keine Durchfälle. Die Periode, die früher regelmäßig war, setzte nach der zweiten Geburt unregelmäßig und schwächer ein und blieb seit einem Jahr vollkommen aus. Trotz der rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes suchte Pat., die aus ärmlichen Verhältnissen stammt, erst 14 Tage vor der Klinikaufnahme einen Arzt auf, der sie dann am 1. 7. 32 der Klinik überwies.

Aufnahmebefund: Hochgradigst abgemagerte Frau, Gewicht 35,5 kg, Größe 1,63 m. Temperatur meist um 38 Grad. Greisenhaftes Aussehen. Haut läßt sich überall in Falten abheben. Starke braunfleckige Pigmentierung mit leukoplakieähnlichen Inseln an den belichteten Körperstellen. Leicht subikterische Verfärbung der Skleren, starke Protrusio bulbi. Ausgedehnte weiche Struma mit bleistiftdicker Venenzeichnung. Muskulatur stark reduziert. Thoraxform lang gestreckt, spitzer epigastrischer Winkel. Lunge o. B. Linke Herzgrenze 2 Querfinger außerhalb der Medioklavikularlinie. Lautes systolisches Geräusch über allen Ostien. Akzentuierter 2. P.T. Tachykardie von 150 in der Min. Im E.K.G. hohe Vorhöfe, negative T-Zacke in Ableitung III. RR. 120/60. Wa.R. im Blut neg. Blutbild o. B. Zunge belegt, Gebiß vollkommen defekt, zahlreiche Zahnstümpfe sichtbar. Bauchdecken hochgradig fettarm, ausgesprochene Venenzeichnung. Leber 1—2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Unterer Milzpol 1—2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Urin: Alb. +, Sach. 5 %, Acet. ++, Acetessigsäure ++, Sedimentum lateritium.

Abgesehen von lebhaften Patellar- und Achillessehnenreflexen keine pathologische Abweichung bei der Untersuchung des Nervensystems. — Auf der Schädelaufnahme erscheint die Sella turcica etwas groß.

Blutzucker 250 mg %. Grundumsatzsteigerung um 100 %.

Die Behandlung des Falles gestaltete sich in den ersten Tagen des Klinikaufenthaltes sehr schwierig. Die hochgradige Abmagerung und den schlechten Gewebsturgor beleuchtet eindrucksvoll die Tatsache, daß bereits nach zweitägiger Bettruhe auf dem Rücken entsprechend dem Rippenverlauf zahlreiche Dekubitusstellen auftraten. Diätetisch wurden zunächst große Mengen Kohlehydrate unter gleichzeitiger energischer Insulintherapie verabreicht (100 EH Insulin über den Tag verteilt). Dabei Verschwinden der Acidose und langsame Gewichtszunahme. Dann allmählicher Uebergang zu einer dem Diabetes entsprechenden Einstellung, die unter folgenden Bedingungen gelang: Diät, bestehend aus 83 gr Eiweiß, 143 gr Fett, 102 gr KH. und 50 EH. Insulin tgl. (25, 15, 15 EH.). Blutzucker nüchtern zwischen 180 und 220 mg % schwankend. Im

Harn weder Zucker noch Säuren. Langsame Gewichtszunahme. Grundumsatz am 2. 9. + 30 %. Absinken der Pulsfrequenz, Zurückgehen des Tremors der Hände. — Die Entlassung erfolgte auf eigenen Wunsch der Pat. am 16. 9. 32 mit einer Gewichtszunahme von insgesamt 10 Pfund.

Der von uns mitgeteilte Fall zeigt anamnestisch eine vorübergehende Schilddrüsenvergrößerung in der ersten Schwangerschaft. Bei der zweiten Gravidität treten die Symptome seitens der Schilddrüse verstärkt auf und bleiben nach der Entbindung bestehen; es ist jetzt ein klassischer Morbus Basedow ausgebildet. Von dieser Zeit ab datiert eine Dysfunktion des Ovars und die zunenmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Bei der Aufnahme in die Klinik sehen wir eine „pluriglanduläre" Erkrankung; schwerste thyreotoxische Symptome mit ebenso schweren Zeichen eines zu Acidose neigenden Pankreasdiabetes stehen im Vordergrund des zunächst hoffnungslos aussehenden Falles. Das auslösende Moment für die Erkrankung dürfen wir mit einigem Recht schon in der ersten Schwangerschaft suchen.

Weniger eindrucksvoll, aber immerhin deutlich sehen wir den ursächlichen Einfluß der Schwangerschaft auf den KH.-Stoffwechsel unter primärer Beteiligung der Hypophyse und Schilddrüse in den folgenden beiden Fällen:

Fall J. 29 Jahre, Hausfrau.

Vorgeschichte: In der Familie keine belastenden Krankheiten. Als Kind Masern, sonst nie ernstlich krank gewesen. Menarche mit 13 Jahren, Menses regelmäßig, mittelstark, ohne Beschwerden. 1928 bei einer anstrengenden Krankenpflege vorübergehend Herzbeschwerden (Herzklopfen, Schwindel, Atemnot beim Steigen). Bei Schonung seitdem keine Beschwerden mehr.

1931 erste Schwangerschaft. Im 6. Monat Schmerzen in der Nierengegend, vom Arzt Nierenbeckenentzündung durch Stauung festgestellt; nach 14 Tagen Bettruhe völlige Heilung. Zwei Monate später Entbindung; Kind stirbt nach 16 Stunden an der Pat. nicht bekannter Ursache. Eine während der Schwangerschaft aufgetretene Schilddrüsenschwellung mäßigen Grades geht nach der Geburt allmählich zurück.

Jetzt zweite Schwangerschaft im 8. Monat. Seit 3 Monaten starkes Durstgefühl. Im Urin sei noch vor 10 Wochen nichts Besonderes gefunden worden. Vor zwei Tagen fällt der Pat. der reichliche helle Urin auf, der Arzt stellt nunmehr Zucker fest. Sie selbst bemerkte in letzter Zeit eine erneute Schilddrüsenschwellung. Subjektives Wohlbefinden, keinerlei Beschwerden. Leichtes Hautjucken an der Wade und Krampfadern. Appetit gut. Keine Nervenschmerzen. Durstgefühl.

Befund: Allgemeinzustand sehr gut. Gewicht 71,7 kg. Größe 1,57 m. Fettpolster gut entwickelt, Muskulatur mittelkräftig. Gesunde Hautfarbe. Keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme. Ziemlich ausgedehnte weiche parenchymatöse Struma (Halsumfang 37,5 cm). Atmungsorgane o. B. Herz: systolisches Geräusch, A 2 = P 2. Gebiß ziemlich lückenhaft, z. T. defekt. Rachenring deutlich gerötet. Abdomen: Uterus 2 Querfinger unterhalb Schwertfortsatz,

entsprechend einer Gravidität im 8. Monat. Nervensystem o. B. Varizen an beiden Unterschenkeln. Temperatur zwischen 36 und 37 Grad, Puls 60—80. RR. 135/70. Blutbild o. B. Entlassungsgewicht 71,8 kg.

Stoffwechsellage:

Datum:	Einfuhr:		Blutzucker:	Ausscheidung: Zucker	Acet.	Ac.-Es.
6. 9.	Eiw.:	47,24				
	Fett:	33,25	79 mg %	1,5 gr	0	0
	KH.:	159,14				
	Kal.:	1155,38				
7. 9.	Eiw.:	62,25	78 mg %	6,38 gr	+	+
	Fett:	92,09				
	KH.:	100,00				
	Kal.:	1520,20				
8. 9.	Eiw.:	62,25	100 mg %	0	+++ (21,79 gr)	+
	Fett:	104,09				
	KH.:	1,00				
	Kal.:	1227,80				
9. 9.	Eiw.:	62,25				
	Fett:	112,04	69 mg %	0	++ (11,4 gr)	++
	KH.:	1,00				
	Kal.:	1302,20				
10. 9.	Eiw.:	70,49				
	Fett:	129,73	76 mg %	0	++ (6,39 gr)	++
	KH.:	52,16				
	Kal.:	1710,20				
11. 9.	Eiw.:	74,69				
	Fett:	129,93	100 mg %	0	++ (5,56 gr)	++
	KH.:	94,16				
	Kal.:	1900,00				
12. 9.	Eiw.:	82,93				
	Fett:	139,57	86 mg %	0,68 gr	++ (6,26 gr)	+
	KH.:	145,32				
	Kal.:	2233,80				
13. 9.	Eiw.:	83,98				
	Fett:	135,62	83 mg %	0,64 gr	0	0
	KH.:	155,82				
	Kal.:	2244,10				
14. 9.	Eiw.:	83,98				
	Fett:	147,62	71 mg %	0	(+)	0
	KH.:	155,82				
	Kal.:	2355,70				

Traubennzuckerbelastung (100 gr Dextropur) am 7. 9.

			Ausscheidung: Zucker	Acet.	Ac.-Es.
Blutzucker:	nüchtern	78 mg %	–	–	–
	nach 1 Std.	189 „ „	–	–	–
	„ 1½ „	170 „ „	–	–	–
	„ 2½ „	148 „ „	3,5 gr	0	0
	„ 3½ „	79 „ „	–	–	–
	„ 4½ „	63 „ „	2,88 gr	0	0
	„ 5½ „	– „ „	0	0,07 gr	(+)
	„ 12 „	– „ „	0	1,13 gr	+
			6,38 gr		

Fall Z. 30 Jahre, Hausfrau.

Vorgeschichte: in der Familie keine belastenden Krankheiten. Keine besonderen Erkrankungen erinnerlich, Pat. war immer gesund. 1925 Heirat, 1926 nach Erkältung angeblich Nierenentzündung, 3 Wochen Bettruhe, danach völlige Wiederherstellung. Zwei normale Schwangerschaften und Entbindungen.

1930 dritte Schwangerschaft. Im 6. bis 7. Monat wurde anläßlich einer zufälligen Urinuntersuchung Zucker festgestellt. Im 8. Monat soll eine schwere Nephritis bestanden haben (Bericht des Arztes); wegen zunehmender Wassersucht wurde eine künstliche Frühgeburt eingeleitet. Keine Krämpfe. Das Eiweiß im Harn soll 3 Wochen später geschwunden sein. Danach Wohlbefinden; keine Herzbeschwerden, keine Atemnot. Nach der Geburt verschwand zunächst der Zucker im Harn, war aber ein Viertel-Jahr später wieder positiv. Die Toleranz war wechselnd, sodaß bei dem Arzt Zweifel an einem echten Diabetes entstanden. Allgemeinzustand immer unverändert. Ständig ärztliche Beobachtung. Der Urin soll wechselnde Mengen Zucker enthalten haben. Keine strenge Diät, zeitweise 140 gr Weißbrot. Pat. bekam nie Spritzen. Fühlt sich häufig matt, verrichtet aber Hausarbeiten. In letzter Zeit bisweilen Herzklopfen infolge Aufregungen. Menses im allgemeinen regelmäßig und ohne Beschwerden; letzte Menses vor 5 Monaten, schwächer als sonst. — Appetit gut. Kein Durst. Diät enthielt zuletzt 50 gr Weißbrot täglich. Stuhlgang o. B. Beim Wasserlassen seit 3 Wochen Brennen und häufiger Harndrang. Schon mehrere Jahre soll eine Schilddrüsenvergrößerung bestehen.

Befund: Graviditas mens. VI. Guter Kräfte- und Ernährungszustand. Größe 1,55 m, Gewicht 55,3 kg, Temp. nicht über 37 Gr., Puls 60—80. Haut gut durchblutet. Keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme. Fettpolster mittelmäßig, Muskulatur ziemlich schwach entwickelt. Weiche Struma. Atmungsorgane o. B. Herz o. B. (P 2 etwas betont). Abdomen: Striae, Uterus in Nabelhöhe. Nervensystem o. B. RR 95/45. Blutbild o. B. Wa. R. im Blut negativ. Entlassungsgewicht 56,2 kg.

Stoffwechsellage:

Datum:	Einfuhr:		Blutzucker:	Ausscheidung: Zucker	Acet.	Ac.-Es.
9. 1.	Eiw.:	72,55				
	Fett:	69,3	139 mg %	26,4 gr	0	0
	KH.:	295,0				
	Kalor:	2170,5				

Datum:	Einfuhr:		Blutzucker:	Ausscheidung: Zucker	Acet.	Ac.-Es.
10. 1.	Eiw.:	57,17				
	Fett:	66,19		11,2	+	0
	KH.:	1,1				
	Kal.:	861,4				
11. 1.	Eiw.:	57,35				
	Fett:	83,11		0	+	+
	KH.:	1,3				
	Kal.:	1014,0				
12. 1.	Eiw.:	58,9				
bis	Fett:	82,92	97 mg %	0	+	+
14. 1.	KH.	16,42				
	Kal.:	1060,6				
15. 1.	Eiw.:	57,9				
	Fett:	131,2	127 mg %	0	++	+
	KH.:	31,64			(3,8 gr)	
	Kal.:	1430,75				
16. 1.	KH.:	31,46				
	Kal.:	1209,0		1,6 gr	+	+
17. 1.	KH.:	31,64				
	Kal.:	1402,65		3,48 gr	+	+
18. 1.	KH.:	42,22				
	Kal.:	1434,9		1,29 gr	+	—
	mit 7 EH. Insulin					
19. 1.	KH.:	42,22		0	+	—
	Kal.:	1605,75				
	mit 7 EH. Insulin		149 mg %			
20. 1.	KH.:	52,5				
	Kal.:	1658,0		0,96 gr	-	—
	mit 7 EH. Insulin					
21. 1.	KH.:	52,5				
	Kal.:	1660,0		0,85 gr	+	-
	mit 7 EH. Insulin					
22. 1.	KH.:	52,5				
	Kal.:	1734,4		1,7 gr		-
	mit 7 EH. Insulin					
23. 1.	KH.:	62,82	139 mg %			
	Kal.:	1788,7		4,48 gr	+	-
	mit 10 EH. Insulin					
24. 1.	KH.:	80,0				
	Kal.:	1759,1		13,86 gr	-	(-)
	mit 10 EH. Insulin					
25. 1.	KH.:	80,0	143 mg %			
	Kal.:	1789,3		10,0 gr	+	(+)
	mit 15 EH. Insulin					

Epikritische Betrachtung des Falles J.:

Das Krankheitsgeschehen ist durch folgende Hauptsymptome gekennzeichnet: in der ersten Schwangerschaft vorübergehende Schilddrüsenschwellung. In der zweiten Schwangerschaft erneute Schilddrüsenschwellung und normoglycaemischer Diabetes, hochgradige Acetonkörperausscheidung von bisher unseres Wissens bei derartigen Fällen noch nicht beobachteten Ausmaßen, die schon nach eintägiger KH.-Entziehung manifest wird.

Epikritische Betrachtung des Falles Z.:

Zwei normale Schwangerschaften ohne auffallende innersekretorische Störungen. Während der 3. Schwangerschaft bei bereits seit unbekannter Zeit bestehender Struma vorübergehende Zuckerausscheidung, die nach der Geburt für ein Vierteljahr verschwindet (dauernde ärztliche Kontrolle) und dann in wechselndem Maße in der Folgezeit wieder auftritt. Dauernde Zuckerausscheidung unter dem Einfluß der 4. Gravidität. Bei der KH.-Stoffwechselstörung handelt es sich um einen leichten Diabetes mit geringer Hyperglycaemie und deutlicher Neigung zur Acetonkörperausscheidung; angedeutete Insulinresistenz.

Wir wiesen bereits vorher darauf hin, daß der Organismus in der Schwangerschaft zur „Acidose" neigt, und daß reichliche Acetonkörper nicht selten bei der Schwangerschaftsglycosurie gefunden werden, wenn die KH.-Einfuhr nur gering eingeschränkt wird. Umber und Rosenberg sehen die Ursache für die Störung des Fettstoffwechsels während der Gravidität in einer Schädigung der Leberfunktion, sie vermuten eine durch den Sympathicus ausgelöste vermehrte Glycopoese der Leber und sprechen an anderer Stelle von einer oft acut einsetzenden Dyszooamylie (Naunyn). Nach diesen Autoren liegt also der Schwerpunkt des Krankheitsgeschehens in einer Funktionsstörung der Leberzelle.

Kann nun nicht die während der Schwangerschaft auftretende KH.-Stoffwechselstörung und die immer wieder beobachtete Neigung zu Acidosis, d. h. zur Bildung und Ausscheidung von Acetonkörpern, unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt einer Hypophysenwirkung betrachtet werden?

Bei der Beantwortung dieser Frage geben uns eine Reihe von Experimenten aus neuerer Zeit gewisse Hinweise. So haben Anselmino und Hoffmann festgestellt, daß nach Injektion von geringen Mengen eines Hypophysenvorderlappenextraktes bei verschiedenen Tieren die Acetonkörper im Blut ansteigen. Anselmino und Hoffmann sprechen deshalb von einem Fettstoffwechselhormon des H.V.L. Parallel mit dem Anstieg der Blutacetonkörper geht eine Verminderung des Leberglycogens, wie von Janssen, Eitel und Löser gefunden wurde. Aehnliche Wirkungen konnten Eitel, Löhr und Löser mit der gereinigten thyreotropen Substanz des H.V.L. beim Meerschweinchen erzielen. Dabei erbrachten sie den Nachweis, daß der Einfluß der thyreotropen Substanz auf das Leberglycogen und den Blutacetonspiegel nur bei vorhandener Schilddrüse zur Geltung kommt. Die Schilddrüse zeigte bei diesen Versuchen deutliche Symptome einer Basedowifizierung. — Es erscheint uns auch heute noch nicht mit un-

bedingter Sicherheit bewiesen, daß das Fettstoffwechselhormon und die thyreotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens tatsächlich voneinander verschieden sind. Immerhin steht die wichtige experimentelle Tatsache fest, daß ein Zuviel von Hypophysenvorderlappen eine Verminderung des Leberglycogens und einen Anstieg der Blutacetonkörper hervorruft.

Die gleichen Veränderungen im menschlichen Organismus finden wir aber während der Gravidität: Verminderung des Leberglycogens und Neigung zu Azidosis. Ebenso ist bekannt, daß es während der Schwangerschaft zu einer starken Hypertrophie des H.V.L. kommt.

Endlich sei in diesem Zusammenhang auf interessante Versuche Houssay's hingewiesen, dem es gelang, durch massive Gaben von H.V.L.-Extrakten beim Hunde einen regulären Diabetes zu erzeugen. Man darf diesen wichtigen Versuch wohl in der Weise deuten, daß durch die übermäßige Zufuhr von H.V.L.-Extrakt die Leberzelle in ihrer wichtigen Funktion der Glycogenbildung stark beeinträchtigt ist, d. h. der mit der Pfortader zuströmende Nahrungszucker kann in der Leber nicht mehr zu Glycogen synthetisiert und durch Einschaltung dieser Stoffwechselstufe brennbar werden. Aber nicht nur die Glycogenbildung, sondern auch die Glycogenneubildung (Glyconeogenie), die ja auch eine wichtige Funktion der Leberzelle ist, wird in Mitleidenschaft gezogen werden. Welche wichtige Rolle die Glyconeogenie im KH.-Stoffwechsel spielt, hat Thannhauser neuerdings wiederum betont.

Sogenannter renaler und echter Diabetes stehen in nahen Beziehungen zueinander, wie das von früheren Beobachtern und zuletzt auch noch von Löhr gezeigt wurde. Entsprechende Zusammenhänge dürfen für die Schwangerschaftsglycosurie und eine echte diabetische Störung angenommen werden. Bei den bisherigen Betrachtungen sind wir nur auf die Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Leberzelle eingegangen. Aber auch das Pankreas scheint weitgehend vom H.V.L. beeinflußt zu werden. So berichteten unlängst Anselmino, Herold und Hoffmann von einer Hypertrophie der Inselzellen nach Applikation von H.V.L.-Extrakt. Aus dieser und einer späteren Beobachtung von Anselmino und Hoffmann darf geschlossen werden, daß ein Zuviel von Hypophysenvorderlappen mit einer Mehrproduktion von Insulin beantwortet wird. Bei funktioneller Betrachtungsweise ist es aber auch ebenso gut denkbar, daß dieser Regulationsmechanismus seitens des Pankreas ausbleibt und möglicherweise sogar in ein Versagen umschlägt, wenn es sich um ein funktionell minderwertiges Organ handelt, das einer größeren Belastung nicht gewachsen ist.

Zusammenfassung:

1. An Hand mehrerer Fälle von Schwangerschaftsdiabetes wird der Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf die Entstehung von Kohlehydratstoffwechselstörungen erörtert.

2. Es wird als wahrscheinlich erachtet, daß während der Schwangerschaft eine Hyperfunktion des H.V.L. vorhanden ist, die auf dem Wege über die Schilddrüse eine Leberzellschädigung herbeiführt.

3. Gleichzeitig ist der H.V.L. als contrainsulärer Faktor anzusehen, der ganz allgemein bei Entstehung eines Diabetes mellitus wie im Besonderen eines Schwangerschaftsdiabetes berücksichtigt werden muß.

4. Die Neigung zur Acetonkörperbildung wird als Hauptzeichen des Schwangerschaftsdiabetes betrachtet.

5. Die Gravidität beeinflußt eine diabetische Störung in den meisten Fällen ungünstig.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Thannhauser für die Ueberlassung des Themas und dem ehemaligen Abteilungsarzt der medizinischen Klinik, Herrn Dr. Löhr, Chefarzt am Städt. Krankenhaus Gevelsberg i. W., meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literatur:

Anselmino und Hoffmann, Klin. Wschr. 1931, S. 2380, 2383.
Anselmino, Herold und Hoffmann, Klin. Wschr. 1933, S. 1245.
Anselmino und Hoffmann, Klin. Wschr. 1933, S. 1435, 1436.
Eitel und Löser, Arch. f. exper. Path. 167, 383 (1932) u. 401 (1932).
Eitel, Löhr und Löser, Arch. f. exper. Path. 173, 205 (1933).
Holzbach, Ztrbl. f. Gynäkol. 1926, Nr. 41; 1929, Nr. 11.
Hirschfeld, Berl. Klin. Wschr. 1910, S. 1053.
Houssay, Klin. Wschr. 1932, S. 1529.
Löhr, Klin. Wschr. 1932, S. 1134.
Lublin, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 143, S. 342 (1924).
— Klin. Wschr. 1926, S. 1263.
— Arch. f. exper. Path. 115, 101 (1926).
Novak, Porges und Strisower, Ztrbl. f. klin. Med. 78, 413.
Novak, Porges und Strisower, Berl. klin. Wschr. 1911, S. 1757.
Thannhauser, Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929.
— Klin. Wschr. 1933, S. 49.
Umber, Dtsch. med. Wschr. 1920, 28.
Umber und Rosenberg, Ztrbl. f. klin. Med. 160, 655 (1924).
Umber und Rosenberg, Ztrbl. f. klin. Med. 108, 33 (1928).

Lebenslauf

Ich, Erich Diehl, wurde am 19. Februar 1910 in Biebesheim als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Otto Diehl und seiner Ehefrau Emilie, geb. Windhaus, geboren. Seit Ostern 1916 besuchte ich drei Jahre lang die Volksschule zu Biebesheim, danach zwei Jahre lang die Realschule zu Gernsheim a. Rh. und ging anschliessend auf das humanistische Ludwig-Georgs-Gymnasium zu Darmstadt über, wo ich Ostern 1928 die Reifeprüfung bestand. Alsdann begann ich an der hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen das Studium der Medizin und legte dort nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung mit dem Prädikat „Gut" ab. In der Folgezeit besuchte ich je ein Semester lang die Universitäten zu München, Königsberg und Berlin und bestand schließlich nach drei weiteren Semestern an der Universität Freiburg dort am 8. Dezember 1933 die ärztliche Staatsprüfung mit dem Prädikat „Sehr gut". Am 28. Dezember desselben Jahres trat ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik zu Freiburg mein praktisches Jahr an. Seit dem 28. März 1934 bin ich als Medizinalpraktikant an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Gevelsberg i. W.